

USE OF CERTAIN DRUGS FOR TREATING NERVE ROOT INJURY

Publication number: JP2002525331T

Ref. ⑤

Publication date: 2002-08-13

Inventor: OLMARKER KJELL (SE); RYDEVIK BJOERN (SE)

Applicant: A & SCIENCE INVEST AB (SE)

Classification:

- international:

C07D215/22; A61K31/00; A61K31/165; A61K31/496;
A61K31/501; A61K31/522; A61K31/65; A61K38/17;
A61K38/55; A61K39/395; A61K45/00; A61K45/06;
A61P25/00; A61P25/02; A61P37/00; A61P43/00;
C07D213/22; C07D401/04; C07D473/06; C07D491/107;
C07K16/28; C07D215/00; A61K31/00; A61K31/165;
A61K31/496; A61K31/501; A61K31/519; A61K31/65;
A61K38/17; A61K38/55; A61K39/395; A61K45/00;
A61P25/00; A61P37/00; A61P43/00; C07D213/00;
C07D401/00; C07D473/00; C07D491/00; C07K16/18;
(IPC1-7): C07D213/22; C07D215/22; C07D401/04;
C07D473/06; C07D491/107; A61K45/00; A61K31/496;
A61K31/501; A61K31/522; A61K31/65; A61K39/395;
A61P25/02; A61P43/00

- European:

C07K16/28Q; A61K31/16; A61K31/19; A61K31/33;
A61K31/40; A61K31/44; A61K31/445; A61K31/495;
A61K31/50; A61K31/535; A61K31/56; A61K31/65;
A61K38/17C

Application number: JP20000571927T 19990923

Priority number(s): SE19980003276 19980925; SE19980003710 19981029;
WO1999SE01671 19990923

Also published as:

WO0018409 (A1)
EP1115405 (A1)
US6649589 (B1)
US6635250 (B2)
US2001027199 (A1)

more >>

Report a data error he

Abstract not available for JP2002525331T

Abstract of corresponding document: **WO0018409**

The present invention relates to pharmaceutical compositions for the treatment of spinal disorders caused by the liberation of TNF- alpha comprising an effective amount of a TNF- alpha inhibitor, as well as a method for treatment of such disorders, and the use of TNF- alpha inhibitors in the preparation of a pharmaceutical composition for such treatment.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Ref. ⑤

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-525331

(P2002-525331A)

(43) 公表日 平成14年8月13日 (2002.8.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 3 1
31/496		31/496	4 C 0 5 0
31/501		31/501	4 C 0 5 5
31/522		31/522	4 C 0 6 3
31/65		31/65	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-571927(P2000-571927)
 (86) (22) 出願日 平成11年9月23日 (1999.9.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年3月26日 (2001.3.26)
 (86) 国際出願番号 P C T / S E 9 9 / 0 1 6 7 1
 (87) 国際公開番号 W O 0 0 / 1 8 4 0 9
 (87) 国際公開日 平成12年4月6日 (2000.4.6)
 (31) 優先権主張番号 9 8 0 3 2 7 6 - 6
 (32) 優先日 平成10年9月25日 (1998.9.25)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)
 (31) 優先権主張番号 9 8 0 3 7 1 0 - 4
 (32) 優先日 平成10年10月29日 (1998.10.29)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

(71) 出願人 エイプラス サイエンス インベスト ア
ーベ
スウェーデン国、エス-400 10 イエ
テボリ、ボックス 3096
 (72) 発明者 オルマーケル、キエル
スウェーデン国、エス-431 66 メルン
ダール、グスタウスガータン 35
 (72) 発明者 リィデビーク、ビヨルン
スウェーデン国、エス-412 68 イエ
テボリ、ラボラトリエトラッペン 6
 (74) 代理人 弁理士 浜田 治雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経根障害を処置するための所定薬剤の使用

(57) 【要約】

本発明は、TNF- α 抑制剤の有効量からなるTNF- α の放出により生じた脊髄障害を処置するための医薬組成物、並びにこの種の障害の処置方法およびこの種の処置に関する医薬組成物を作成する際のTNF- α 抑制剤の使用に関するものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 メチルプレニズロンを除くメタロプロテナーゼ抑制剤、化学改質テトラサイクリンを包含するテトラサイクリン、キノロン、コルチコステロイド、タリドマイド、ラザロイド、ペントキシフィリン、ヒドロキサミン酸誘導体、炭素環式酸、ナプトピラン、可溶性サイトキンリセプタ、TNF- α に対するモノクローナル抗体、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼIII抑制剤、ラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体およびメラトニンよりなる群から選択される塩基またはその付加塩の形態としての、脊髄盤TNF- α を抑制することによるTNF- α の放出または存在により停止されるTNF- α および化合物の放出によって生ずる神経根障害としての脊髄障害を処置する医薬組成物を作成する際の、TNF- α 抑制剤の使用。

【請求項2】 活性成分がテトラサイクリン、ドキシサイクリン、リメサイクリン、オキシテトラサイクリン、ミノサイクリンおよび化学改質テトラサイクリン、デジメチルアミノテトラサイクリンよりなる塩基または付加塩の形態から選択される請求項1に記載の使用。

【請求項3】 活性成分がドキシサイクリンである請求項2に記載の使用。

【請求項4】 活性成分がヒドロキサミン酸化合物、炭素環式酸および誘導体、タリドマイド、ラザロイド、ペントキシフィリン、ナプトピラン、可溶性サイトキンリセプタ、TNF- α に対するモノクローナル抗体、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼIII抑制剤、メラトニンから選択される塩基または付加塩の形態の請求項1に記載の使用。

【請求項5】 活性成分がノルフロキサシン、オフロキサシン、サイプロフロキサシン、ガチフロキサシン、ペフロキサシン、ロメフロキサシンおよびテマフロキサシンから選択される塩基または付加塩の形態の請求項1に記載の使用。

【請求項6】 活性成分が塩基または付加塩の形態におけるメタロプロテナーゼ抑制剤である請求項1に記載の使用。

【請求項7】 活性成分が塩基または付加塩の形態におけるTNF- α （たとえばインターフェロン- γ 、インターロイキン-1および酸化窒素（NO））の放出により停止される化合物を抑制する物質からなる請求項1に記載の使用。

【請求項8】 人間を含め哺乳動物におけるTNF- α の放出によって生じた神経根障害としての脊髄障害の処置方法において、メチルプレドニゾロンを除くメタロプロテナーゼ抑制剤、化学改質テトラサイクリンを含めテトラサイクリン、キノロン、コルチコステロイド、タリドマイド、ラザロイド、ペントキシフィリン、ヒドロキサミン酸誘導体、炭素環式酸、ナプトピラン、可溶性サイトキンリセプタ、TNF- α に対するモノクローナル抗体、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼIII抑制剤、ラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体およびメラトニンよりなる群から選択される塩基またはその付加塩の形態のTNF- α 抑制剤の医薬上有効量を投与すること特徴とする脊髄障害の処置方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、神経根障害を処置する医薬組成物を作成する際のTNF- α 抑制剤の使用、並びに神経根障害の処置方法に関するものである。

【0002】

本発明の目的は、盤(disk)関連サイトキンの阻止により放射性疼痛として腕もしくは脚部に昇りうる(坐骨神経痛)、盤ヘルニア化により誘発された神経根障害を処置する可能性を得ることにある。

【0003】

発明の背景

盤ヘルニア化は、顕著な疼痛および筋肉機能不全および／従って作業能力の損失を生ぜしめうる面倒な障害である。ヘルニア化は脊椎における任意の盤(disk)で生じうるが、腰椎および脳椎におけるヘルニア化が最も一般的である。脳椎における盤ヘルニア化は腕における放射性疼痛および筋肉機能不全を誘発させ、腰椎におけるヘルニア化は脚部における放射状疼痛および筋肉機能不全を誘発しうる。脚部における放射性疼痛は一般に「坐骨神経痛」と称される。盤ヘルニア化は種々異なる程度にトラブルを生ぜしめ、疼痛は1-2ヶ月または重度の場合は6ヶ月まで持続しうる。盤ヘルニア化の結果として生じうる腕もしくは脚部の疼痛は極めて強烈であり、従って病状の期間に際し個人的患者の全生命状態に影響を及ぼしうる。

【0004】

US-A-5,703,092号はメタロプロテナーゼおよびTNF抑制剤としてのヒドロキサミン酸化合物および炭素環式酸の、特に関節炎および他の関連炎症病の処置における使用を開示している。神経根障害を処置するこれら化合物の使用は開示も示唆もされていない。

【0005】

US-A-4,925,833号は、骨蛋白合成および骨粗鬆症の処置を向上させるテトラサイクリンの使用を開示している。

【0006】

US-A-4, 666, 897号は、テトラサイクリンによる哺乳動物コラーゲン分解酵素の抑制を解持している。コラーゲン分解活性は過度の骨吸収、腹部病、リュウマチ様関節炎、角膜潰瘍または皮膚もしくは他の結合組織コラーゲンの吸収により証明される。

【0007】

これら2種の刊行物はいずれも神経根障害またはその処置につき記載していない。

【0008】

本発明の説明

今回驚くことに、メチルプレニズロンを除くメタロプロテナーゼ抑制剤、化学改質テトラサイクリンを含めテトラサイクリン、キノロン、コルチコステロイド、タリドマイド、ラザロイド、ペントキシフィリン、ヒドロキサミン酸誘導体、ナプトピラン、可溶性サイトキンリセプタ、TNF- α に対するモノクローナル抗体、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼIII抑制剤、ラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体およびメラトニンよりなる群から選択される塩基もしくはその付加塩の形態における治療上活性量のTNF- α 抑制剤を医薬上許容しうるキャリアと共に含む医薬組成物を使用することにより神経根障害を処置することができ、或いは神経根障害の徴候を少なくとも軽減させうることが示された。

【0009】

治療上有効量とは、他の治療用途につきこの種の化合物を使用する際に通常使用される投与量である。これら薬の多くは産業上公知の薬剤（登録商標）である。

【0010】

この活性を有する化合物はたとえばテトラサイクリン、ドキシサイクリン、リメサイクリン、オキシテトラサイクリン、ミノサイクリンおよび化学改質テトラサイクリン、デジメチルアミノテトラサイクリンのようなテトラサイクリン類、ヒドロキサミン酸化合物、炭素環式酸および誘導体、タリドマイド、ラザロイド

、ペントキシフィリン、ナプトピラン、可溶性サイトキンリセプタ、 $\text{TNF-}\alpha$ に対するモノクローナル抗体、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼIII抑制剤、ラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体、メラトニン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、サイプロフロキサシン、ガチフロキサシン、ペフロキサシン、ロメフロキサシンおよびテマフロキサシンである。これらは塩基または付加塩の形態で存在することができ、いずれの場合も最も良好な医薬作用を有すると共に医薬上適する組成物にしうる最も良好な性質を有する。

【0011】

さらに、活性成分は塩基または付加塩の形態におけるインターフェロン γ 、インターロイキン-1および酸化窒素 (NO) のような $\text{TNF-}\alpha$ の放出により停止された化合物を抑制する物質を含む。

【0012】

さらに本発明は、神経根障害の徴候を抑制する方法にも関するものである。

【0013】

ドキソサイクリン、可溶性サイトキンリセプタおよびモノクローナルサイトキン抗体の作用が検討されており、使用方法および得られる結果を以下開示する。

【0014】

例

研究設計

$\text{TNF-}\alpha$ 活性を阻止する髄核および各種処置の作用を、免疫組織化学および神経伝達速度の記録を用い実験過程で評価した。

【0015】

背景データの要約：

髄核により誘発される観察効果のメタ分析は、これら作用が1種の特定サイトキン、すなわち腫瘍壊死因子 α ($\text{TNF}(\alpha)$) に関連しうることを示す。

【0016】

目的

ブタ髄核細胞におけるTNF (α) の存在を評価すると共に、TNF (α) の阻止が神経根伝達速度の髄核誘発低下をも阻止するかどうかを調べる。

【0017】

方法

シリーズ-1：

培養された髄核細胞をTNF (α) のモノクローナル抗体で免疫組織学的に染色した。

【0018】

シリーズ-2：

髄核を腰椎盤から採取すると共に13頭のブタにおける肉尾骨馬尾に自家投与した。4頭のブタには100mgのドキシサイクリンを静脈接種し、5頭のブタにはTNF- α に対する阻止性モノクローナル抗体を髄核にて局部的に施し、4頭のブタは未処理で残すと共に比較を構成した。投与の3日後、神経根伝達速度を投与帯域にわたり局部的電気刺激により決定した。

【0019】

シリーズ-3：

13頭のブタには自家髄核をその肉尾骨馬尾にシリーズ-2と同様に設置した。5頭のブタ(体重25kg)にはレミケード(登録商標)(インフリキシマブ)100mgを術前接種し、8頭のブタにはエンブレル(登録商標)(エタネルセプ)12.5mgを術前接種し、さらに術後の3日間にわたり12.5mgで接種した。髄核投与の7日後、神経根伝達速度を投与帯域にわたりシリーズ-2に従い局部的電気刺激により決定した。

【0020】

結果

シリーズ-1：

TNF- α は髄核細胞に存在することが判明した。

【0021】

シリーズ-2：

TNF- α に対する選択的抗体は神経根伝達速度の低下を制限したが、比較シ

リーズに対し統計上の有意性はなかった。しかしながら、ドキシサイクリンによる処理は伝達速度の髄核誘発低下を顕著に阻止した。

【0022】

シリーズ-3:

両薬物（インフリキシマブおよびエタネルセプ）は髄核誘発神経障害を効率的に阻止し、通常の平均神経伝達速度がこれら2種の薬物の両方で処理した後に見られた。

【0023】

結論

先ず最初に特定物質、すなわち腫瘍壊死因子 α を、局部投与後に神経根の髄核誘発作用に関連させた。この物質の作用は他の同様な物質と共に相乗的であるが、この研究のデータは髄核生物学的活性を持続理解するため極めて重要であり、坐骨神経痛の将来の処置手段につき潜在的用途を有する。

【0024】

盤ヘルニア化にて脊椎神経根を圧縮する生物学上不活性な組織成分として従来考えられていたが、最近では髄核は極めて活性であって厚膜外投与した際に隣接神経根における構造上および機能上の両変化を誘発することが判明した（24、37、38、41、42）。かくして、自家髄核は軸索変化および特徴的ミエリン障害（24、38、41、42）、血管浸透性増大（9、44）、血管内凝集（24、36）を誘発しうる共に、髄核細胞の膜結合構造もしくは物質がこれら作用の原因になる（24、37）ことが確立された。さらに、これら作用はメチルプレドニゾロンおよびサイクロスポリンA（2、38）により効率的に阻止されることも判明した。これらデータを重視すれば、これら作用の全てに関連する少なくとも一種のサイトキン、すなわち腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）の存在が認識される。TNF- α が髄核誘発神経根障害に関与しうるかどうかを評価するため、髄核細胞におけるTNF- α の存在を評価すると共に、髄核誘発作用がドキシサイクリン、可溶性TNF-リセプタおよび選択性モノクローナルTNF-抗体により阻止されうるかどうかを検討し、後者は髄核に局部的および全身的の両方で投与した。

【0025】

材料および方法

シリーズ1：ブタ髄核細胞におけるTNF- α の存在：

合計13個の腰骨盤および胸骨盤からの髄核(NP)を、他の目的につき用いられたブタから得た。NPをHamのF12培地(ギブコ・BRL、ペースレー、スコットランド)で1回洗浄し、次いで遠心分離すると共にハムスのF12培地(0.8mg/ml、シグマ・ケミカル・カンパニー、セントルイス、MO、USA)における5mlのコラゲナーゼ溶液に40分間にわたり37℃にて25cm²組織培養フラスコで懸濁させた。分離されたNP細胞ペレットを、1%L-グルタミン200mM(ギブコ・BRL、ペースレー、スコットランド)と50 μ g/mlゲンタマイシンサルフェート(ギブコ・BRL、ペースレー、スコットランド)と10%胎児ウシ血清(FCS)(ギブコ・BRL、ペースレー、スコットランド)とが補充されたDMEM/F12 1:1培地(ギブコ・BRL、ペースレー、スコットランド)に懸濁させた。これら細胞を37℃にて空气中5%CO₂で3~4週間にわたり培養し、次いで組織培養処理ガラススライド(ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー・ラブウェア、フランクリン・レークス、NJ、USA)で直接培養した。ガラススライド上にて5日間の後、細胞をその場にアセトンにより10分間にわたり固定させた。3%H₂O₂(シグマ・ケミカル・カンパニー、セントルイス、MO、USA)の30分間にわたる添加およびウシ血清(イミュノピュアABC、ペルオキシダーゼ、ネズミIgG染色キットNo. 32028、ピラス、ロックフォード、IL)の20分間にわたる添加により不適切な抗原を阻止した後、一次抗体(抗ブタTNF- α モノクローナル精製抗体、エンドゲン、ケンブリッジ、MA、USA)を+40℃にて1晩にわたり添加し、1:10、1:20および1:40にて希釈した。比較のためPBS(燐酸緩衝塩水、メルク、ダルムスタット、ドイツ国)に懸濁されたBSA(ウシ血清アルブミン、インテルゲン・カンパニー、ニューヨーク、USA)を同様に添加した。翌日、各細胞をPBSにおける1%BSAで洗浄し、二次抗体(イミュノピュアABC、ペルオキシダーゼ、ネズミIgG染色キットNo. 32028、ピラス、ロックフォード、IL)を30分間施した。こ

の反応を増進させるため、細胞をアビジン-ビオチン複合体にさらに30分間にわたり露呈させた（イミューノピュアABC、ペルオキシダーゼ、ネズミIgG染色キットNo. 32028、ピラス、ロックフォード、IL）。次いで各細胞を20mgのDAB（3,3-ジアミノベンジジン テトラヒドロクロライドNo. D-5905、シグマ・ケミカル・カンパニー、セントルイス、MO、USA）および塩水10mlにおける0.033mlの3% H_2O_2 に10分間露呈させた。各細胞をPBSで洗浄し、一連のエタノールにて脱水し、偏見のない観察者により光学顕微鏡を装着すると共にTNF- α の存在を示す褐色着色の存在に関し検査した。

【0026】

シリーズ2：神経生理学的評価：

13頭のブタ（体重25～30kg）に20mg/体重1kgのケタラー（登録商標）（ケタミン50mg/ml、パルケーデビス、モリス・ブレインズ、ニュージャージー）を筋肉内注射すると共に4mg/体重1kgのハイプノジル（登録商標）（メトミデートクロライド50mg/ml、ABレオ、ヘルシングボルグ、スウェーデン国）と0.1mg/体重1kgのストレスニル（登録商標）（アザペロン2mg/ml、ヤンセン・ファーマスーチカ、ベールセ、ベルギー国）を静脈内注射した。麻酔を2mg/体重1kgのハイプノジル（登録商標）および0.05mg/体重1kgのストレスニル（登録商標）の追加静脈注射により維持した。これらブタにはさらに0.1mg/体重1kgのステソリッド・ノブム（登録商標）（ジアゼパム、ズメックス、ヘルシングボルグ、スウェーデン）を術後に静脈注射した。

【0027】

髄核をレトロ腹部経路を介し第5番腰椎盤から採取した（42）。約40mgの髄核を第1尾骨椎の肉尾骨馬尾に施した。4頭のブタには処理を施さなかった（処理なし）。4頭の他のブタには100mgのドキシサイクリン（ビブラマイシン、ファイザー・インコーポレイテッド、ニューヨーク、USA）の塩水100mlにおける静脈内輸液を1時間にわたり接種した。5頭のブタにおいて、髄核をシリーズ1で用いた抗-TNF- α 抗体の100gの1.11mg/ml懸

濁物と混合した後、施した。

【0028】

施してから3日間の後、ブタを20mg/体重1kgのケタラー（登録商標）の筋肉内注射および35mg/体重1kgのペントタール（登録商標）（チオペンタールナトリウム、アボットラボラトリーズ、シカゴ、IL）の静脈内注射により再麻酔した。これらブタをレスピレータで換気した。100mg/体重1kgのクロラロース（ α ）-D（+）-グルコクロラロース（メルク、ダムスタット、ドイツ国）の静脈内ボルス注射および30mg/kg/hrのクロラロースの連続供給により維持した。第四仙骨から第三尾骨椎までの椎弓切除を行った。神経根をスポンゴスタン（登録商標）（フェロサン、デンマーク国）で覆った。局部的組織温度を連続監視すると共に、加熱ポンプにより37.5～38.0℃に維持した。

【0029】

馬尾を、グラスSD9スチミュレータ（グラス・インスツルメント・カンパニー、クインシー、MA）に接続された2本のE2皮下白金針電極により刺激し、馬尾に最初に10mmの頭蓋骨および/次いで10mmの尾部に露出領域まで間欠的にゆっくり置いた。露出神経繊維からの衝撃のみが登録されるよう確保すべく、2つの刺激部位の間における脊椎キャナルから出た神経根を切除した。約10mm離間した尾部におけるパラスピナル筋に入れた2本の皮下白金針電極によりEMGを記録した。この手順は再現性がある馬尾神経根の運動神経繊維の機能的測定を示す。EMGをスーパースコープ・ソフトウェアおよびマックアジオスII AIDコンバータ（GWインスツルメンツ、ソマービル、MA）がグラスP18プレアンプリファイアー（グラス・インスツルメント・カンパニー、クインシー、MA）と一緒に装着されたマッキントッシュII ciコンピュータにより可視化させた。2つの記録からのEMGの第1ピーク間における分離間隔を決定すると共に、馬尾における2つの刺激部位間の分離間隔をキャリパーで測定した。2つの刺激部位間における神経伝達速度をかくしてこれら2つの測定値から計算することができた。

【0030】

神経生理学的分析を行う人間は個々の動物につき実験プロトコールに気が付かず、検討を完結した後にデータを3つの実験群に配置し、これら群間の統計差をスチューデント試験により評価した。この実験の実験プロトコールは地方動物研究倫理委員会により承認された。

【0031】

シリーズ3：

13頭のブタには自家髄骨をシリーズ2と同様な肉尾馬尾に戴置した。5頭のブタ（体重25kg）にはヒト／ネズミ モノクローナル抗体レミケード（登録商標）（インフリキシマブ、イミュネックス・コーポレイション、シアトル、WA98101、USA）100mgを術前に静脈注射し、8頭のブタにはエンブレル（登録商標）（エタネルセプト、セントコールB.V.、ライデン、オランダ国）12.5mgを術前にs.c.投与接種すると共に、さらに術後の3日間にわたり12.5mgをs.c.投与した。髄核投与の7日後に、神経根伝達速度を投与帯域にわたりシリーズ2に従って局部的電気刺激により決定した。試験を盲検するため神経生理学的評価を他の試験と並行して行い、分析を行った人間は試験と各特定動物が受けた処理とを知らなかった。シリーズ3には、髄核または脂肪（比較）投与の7日後における神経伝達速度の予備知識に基づき、処理なし動物を含めなかった。群、すなわちインフリキシマブおよびエタネルセプト、処理なし髄核（予備データからのプラス比較）と、レトロペリトニアル脂肪（予備データからのマイナス比較）の投与との間の統計上の差をANOVAおよびフィッシャーPLSD（5%）を用いて評価した。

【0032】

結果

シリーズ1：ブタ髄核細胞におけるTNF- α の存在：

染色ガラススライドの光学顕微鏡外観の例。「一次抗体」（比較）としてPBSにおけるBSAを用いたセクションには染色が観察されず、不適切な抗原の標識および可視化が存在しないことを確認した。抗-TNF- α 抗体を1：40希釈で施した場合、弱い染色のみが存在した。しかしながら、染色は抗体の希釈が減少するにつれ増大した。染色が細胞のソーマに見られ、これはTNF- α が細

胞質、細胞膜に結合した細胞表面、またはその両者に位置するかどうかを区別することができなかった。

【0033】

シリーズ2：神経生理学的評価：

非改変髄核および処理なしの適用は事前の試験と同様な神経伝達速度の低下を誘発した（表1）のに対し、ドキシサイクリンでの処理はこの低下を完全に阻止した（ $p < 0.01$ スチューデント試験）。抗-TNF- α -抗体の局所的投与もこの低下の部分的阻止を誘発したが、ドキシサイクリンほど完全でなく非処理シリーズと統計上有意差がなかった。

【0034】

シリーズ3：

両薬剤での処理は神経根伝達速度の髄核誘発低下を防止すると思われた。何故なら、これら両処理群の平均神経根伝達速度は事前の試験（表2）に見られるように脂肪投与シリーズの平均伝達に近かったからである。髄核を投与するが、処理なしの場合は両薬剤につき見られるように統計的有意差が存在した：

【0035】

【表1】

表1：シリーズ2

処理	n	NCV (m/s + SD)
局所的抗-TNF- α	5	64 ± 28
ドキシサイクリン	4	76 ± 9
処理なし	4	46 ± 12

【0036】

【表2】

表2：シリーズ3

処理	n	NCV (m/s + SD)
脂肪*	5	76 ± 11
エンブレル（登録商標）	8	78 ± 14
レミケード（登録商標）	5	79 ± 15

処理なし* 5 45 ± 19

*参照番号42、オルマーカー等、1993からのデータ

【0037】

検討

本試験のデータは、TNF- α がブタの髄核細胞に存在しうることを示した。TNF- α を局所的投与の選択性モノクローナル抗体により阻止した場合、神経根伝達速度の髄核誘発低下は部分的に阻止されたが、処理なし動物のシリーズと比較して統計上の有意差はなかった。しかしながらドキシサイクリン、インフリキシマブおよびエタネルセプトでの全身的处理を用いてTNF- α を抑制した場合、神経根伝達速度の低下が顕著に防止された。

【0038】

近年、自家髄核の局所的投与は隣接神経根を損傷しうることが証明された。従って盤ヘルニア化にて見られる神経根障害は単に神経根の機械的変形のみに基づかず、ヘルニア化した髄核の硬膜存在に関連する未知の「生化学的作用」によっても誘発されうることが明らかとなった。この新規な研究分野は多くの実験的研究をもたらしたが、関与するメカニズムおよび物質は充分知られていない。自家髄核の局所的投与は軸索障害(24、37、38、40~42)、ミエリン鞘の特徴的障害(24、38、40~42)、血管浸透性の局所的増大(9、36、44)、血管内凝集、神経内血流の低下(43)、およびロイコタクシス(36)を誘発させうることが見られた。さらに髄核関連作用はメチルプレドニゾン(38)およびサイクロスポリンA(2)により効率的に阻止されうるが、インドメタシン(3)およびリドカイン(69)による効率は若干低いことが見られた。さらに、これら作用は髄核細胞(37)により、特に細胞膜に結合した物質もしくは構造体(25)により媒介されることが了解された。これらデータを重要に考慮すれば、少なくとも1種の特定サイトキンはこれら観察作用(すなわち腫瘍壊死因子- α (TNF- α))に関連したことが明らかとなる。TNF- α は、主として髄核誘発ミエリン障害(29、47、51、54、62、64、66、70)に近似した特徴的ミエリン障害として見られる神経障害(29、31、45、50、66)を誘発しうる。さらにTNF- α は血管浸透性におけ

る増大(47、66)をも誘発すると共に、凝集をも開始させる(22、34、63)。さらに、TNF- α はステロイド(4、8、21、61、68)およびサイクロスポリンA(11、55、67、68)によっても阻止されうる。しかしながら、TNF- α に対する阻止作用はNSAID(14、17、20)によりそれほど顕著でなく、リドカインにより極めて低く或いは反対である(5、32、46、60)。髄核の局所的投与はラットにおける疼痛関連挙動(特に熱ハイパーアルゲシア(23、40)をも誘発しうる)ことが最近観察された。さらにTNF- α はこの種の挙動特徴的变化(12、35、56、66)にも関連すると共に、一般に神経病(30、54、56、57)にも関連することが判明した。しかしながら、髄核の細胞におけるTNF- α の存在可能性を評価した試験は存在しない。

【0039】

TNF- α が神経根伝達速度における髄核誘発低下の観察に関連しえたかどうかを評価するには、先ず最初に髄核細胞にTNF- α が存在したかどうかを分析する必要があった。データは、TNF- α がこれら細胞に存在したことを明らかに示した。TNF- α は先駆体(プロ-TNF)として生成され、これは膜に結合すると共に亜鉛依存性メタロエンドペプチダーゼ(TNF- α 変換酵素、TACE)により細胞膜から分離させて活性化される(6、15、16、48、49)。従って、これは自家髄核細胞の単なる細胞膜の投与が神経伝達速度低下を誘発するという実験的知見に良く関連し、これは作用が膜結合物質により媒介されることを示した。第2に、TNF- α の作用は制御的に阻止せねばならなかった。先ず最初に、シリーズ1における免疫組織化学につき使用したと同じ選択的抗体(これはTNF- α の作用を阻止することも知られる)を投与前の髄核に添加するよう選択する。さらに、ブタをTNF- α を阻止することが知られたドキシサイクリンで処理するよう選択する(26、27、33、52、53)。しかしながら、ドキシサイクリン製剤の低pHに基づき、髄核への局所的添加の代わりに静脈内注射によりブタを処理するよう選択した。何故なら、低pHにおける髄核は髄核の作用を強化することが判明しているからである(38、39)。

【0040】

特定TNF- α 抑制につき最近開発された2種の薬剤をも、この試験に包含させた。インフリキシマブは、ヒト一定領域とネズミ可変領域とで構成されたキメラモノクローナル抗体であってヒトTNF- α に特異的に結合する。3日間の観察期間にわたりシリーズ2で使用したモノクローナル抗体とは異なり、インフリキシマブを自家移植髄核に局部的に投与しなかったが、その代わりに臨床的に推奨される投与量(4mg/kg)にて全身的に投与した。エタネルセプトは、ヒトIgGのFc部分よりなるダイマー融合蛋白である。この薬物を、小児科用途につき推奨された投与量(0.5mg/kg、1週間2回)に匹敵する投与量にて投与した。

【0041】

神経伝達速度に関するデータは、低下が全身的处理により完全に阻止されると共に、これらシリーズにおける神経伝達速度が事前の研究からの比較物質(レトロ腹部脂肪)投与の後の伝達速度に近かったことを示した(42)。髄核への抗-TNF- α -抗体の投与も神経伝達速度の低下を部分防止したがドキシサイクリンほど顕著でなく、このシリーズにおける速度は未処理動物でのシリーズにおける速度に対し統計上の有意差がデータの広い偏差に基づき存在しなかった。

【0042】

局部的抗-TNF- α -抗体処理が神経伝達速度の髄核誘発低下を部分的にのみ阻止したという事実およびデータの高い標準偏差は恐らく少なくとも3つの異なる説明を有する。第1に、この群内の特定データを見れば、神経伝達速度は2匹の動物にて低く(平均37.5m/s)かつ3匹の動物で高い(平均81.3m/s)であることが判明した。従って、抗-TNF- α 処理シリーズには明確に異なる2群のデータが存在する。これは高い標準偏差の説明となり、阻止作用が3匹の動物にて充分であると共に2匹の動物では不充分であることを示唆する。これら動物における作用の欠如は充分でないTNF- α 分子に関する抗体の量に単に基づき、高投与量の抗体を使用した場合はTNF- α 作用がこれら動物においても阻止されたであろう。次いで、この種のシナリオは、TNF- α 単独が観察髄核誘発作用の原因となること、およびこれが低過ぎる抗体の量に基づき実験的に証明しえなかったことを理論的に示唆する。

【0043】

第2に、たとえばドキシサイクリンおよびミノサイクリンのようなテトラサイクリンも多数のサイトキンおよび他の物質を阻止しうることが知られている。たとえば、これらはIL-1（1、28、58）、IFN γ （27）、NO-シンターゼ1およびメタロプロテナーゼ（1、53、58）を阻止することができる。特にIL-1およびIFN γ はTNF- α と相乗作用することが知られており、多かれ少なかれ神経毒性であることが知られている（7、10、13、18、19、56、59）。これら物質はステロイドおよびサイクロスポリンAによって阻止され、これらは髄核誘発作用がこれら物質により阻止されうること示した（8、67）髄核誘発神経根障害に対する事前の観察によく対応する。従って、TNF- α の選択的阻止は神経作用に対する髄核誘発作用を完全に阻止するには充分でないこと、および他の相乗性物質の同時的阻止も必要であるという可能性も考えられる。たとえば他方において、このシナリオは、TNF- α が単に髄核誘発作用の原因となるに過ぎないこと、およびドキシサイクリンによっても阻止される他の相乗性物質も必要であることを示唆する。

【0044】

第3の説明は、髄核におけるTNFの量が神経根に局在する病理学的連鎖を開始させるのに充分であって血管浸透性および凝集の増大、並びに全身的白血球の再生を含みうる点である。しかしながら、TNF- α の主たる含有量を有すると共に、充分な投与量における全身的处理がこれら白血球からの貢献を阻止するのに必要であり、従って神経障害に到るイベントを阻止するのはこれら白血球である。

【0045】

TNF- α は各種の病理学的作用を有する。これはたとえば神経組織および血管のような組織に対する直接的作用を有し、他の病源物質を他の細胞が成形するよう刺激し、さらに炎症細胞および神経組織に局在するシュワン細胞の両者により一層多量のTNF- α の放出を開始させうる（65）。従って、少量のTNF- α でさえこれらプロセスを開始させるのに充分であり、かつサイトキン生成細胞の局部的再生、並びに他のサイトキンおよびTNF- α の生成および放出にお

けるその後の増大も存在すると信ずる理由がある。TNF- α は従って病理学的プロセスの「発火キー」として作用しうると共に、髄核誘発神経障害の背後にある病理学的連鎖の開始につき重要な役割を演ずる。しかしながら、TNF- α の主たる貢献は再生され、凝集し、かつ恐らく血管外滲出した白血球から再生することもでき、この薬理的阻止の成功は全身的処置によってのみ達成されうる。

【0046】

結論として、TNF- α の正確な役割は実験設定から完全には理解しえないが、特定物質（TNF- α ）が髄核誘発神経根障害に関連していると初めて結論しうる。この新規な情報は、髄核誘発神経障害の持続的理解、並びにTNF- α および関連物質による坐骨神経痛の処置に関する薬理的介入の有力な将来の臨床用途の問題を提起するのに極めて重要である。

【0047】

ブタ髄核細胞におけるTNF- α の存在は従って免疫組織学的に証明された。局部投与されたモノクローナル抗体によるTNF- α の阻止は神経根伝達速度の髄核誘発低下を部分的に制限するのに対し、ドキシサイクリン、インフリキシマブおよびエタネルセプトによる静脈内処置はこの低下を顕著に阻止した。これらデータは始めて1種の特定物質（すなわちTNF- α ）を髄核誘発神経障害に関連させた。

【0048】

アミノグアニジンは、誘発性酸化窒素シンセターゼを抑制することにより神経根障害にて酸化窒素（NO）の放出を抑制することを示し、従ってアミノグアニジンはTNF- α の放出により停止される化合物を阻止する1種の化合物である。

【0049】

本発明の化合物はたとえば経口的に錠剤、カプセル、糖衣錠もしくはフィルム被覆錠、液体溶液の形態で；経腸的に座薬の形態で；非経口的にたとえば筋肉内または静脈内注射により或いは輸液によるような各種の投与形態にて投与することができる。種々異なる臨床徴候に対する治療方式を病理学の種類に考慮適合させねばならず、通常のように投与のルート、化合物の投与形態、並びに関与する

患者の年齢、体重および症状にも適合せねばならない。

【0050】

経口ルートは一般にこの種の化合物を必要とする全ての症状につき用いられる。緊急の症例では好ましくは静脈注射が挙げられる。これら目的で、本発明の化合物は約20～約1500mg/1日の範囲の投与量にて経口投与することができる。これら投与量は最適治療反応を与えるよう調整しうることは勿論である。

【0051】

本発明の化合物を医薬上許容しうるキャリアもしくは希釈剤と組み合わせて含有する医薬組成物の性質は、所望の投与ルートに依存することは勿論である。この組成物は通常の成分にて常法で処方することができる。たとえば本発明の化合物は水溶液もしくは油性溶液もしくは懸濁液、錠剤、ピル、ゼラチンカプセル（硬質もしくは軟質）、シロップもしくはドロップまたは座薬の形態で投与することができる。

【0052】

すなわち経口投与につき、本発明の化合物を含有する医薬組成物は好ましくは錠剤、ピルもしくはゼラチンカプセルであって活性物質をたとえば乳糖、デキストロース、蔗糖、マニトール、ソルビトール、セルロースのような希釈剤；滑剤、たとえばシリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウムおよび／またはポリエチレングリコールのような希釈剤と一緒に含有し、或いはこれらはさらにたとえば澱粉、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビヤゴム、トラガカント、ポリビニルピロリドンのような結合剤；たとえば澱粉、アルギン酸、アルギネート、グリコール酸ナトリウム澱粉、微結晶セルロースのような崩壊剤；たとえば炭酸塩および酸のような起泡剤；染料；甘味料；たとえばレシチン、ポリソルベート、ラウリルサルフェートのような湿潤剤、並びに一般に医薬組成物の処方に用いられる無毒性かつ医薬上不活性な物質と一緒に含有する。この種の医薬組成物は公知方法にて、たとえば混合、粒状化、錠剤化、糖衣もしくは薄膜被覆プロセスによって製造することができる。フィルム形成性化合物は、吸収および最大効果に関し腸管における適正箇所にて放出するよう選択することができる。すなわちpH依存性フィルム

形成体を用いてそのまま腸にて吸収させることができ、これにより異なるフタレートを使用し或いはアクリル酸／メタクリル酸誘導体およびポリマーを用いることができる。

【0053】

経口投与のための液体分散液は、たとえばシロップ、乳液および懸濁液とすることができる。

【0054】

シロップはキャリアとして、たとえば蔗糖もしくはグリセリンおよび／またはマンニトールおよび／またはソルビトールと一緒に蔗糖を含有することができる。

【0055】

懸濁液および乳液はキャリアとして、たとえばアラビアゴム、キサンタンゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコールを含有することができる。

【0056】

筋肉内注射の懸濁液もしくは溶液は活性化合物と一緒に医薬上許容しうるキャリア、たとえば無菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール（たとえばプロピレングリコール）を含有することができ、所望ならば適量のリドカイン塩酸塩をも含有する。注射効果を低下させるアジュバントも添加することができる。

【0057】

静脈内注射もしくは輸液用の溶液はキャリアとしてたとえば無菌水を含有することができ、好ましくは活性化合物の注射分野で使用される無菌等張性塩水溶液、並びにアジュバントをも含有することができる。

【0058】

座薬は、活性化合物と一緒に医薬上許容しうるキャリア、たとえばココア脂ポリエチレングリコール、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル表面活性剤またはレシチンを含有することができる。

【0059】

引例

1. A. R. アミン、M. G. アツール、G. D. タッカー、P. D. パテル、P. R. ビイアス、R. N. パテル、I. R. パテル、S. B. アブラムソン。テトラサイクリンの新規な作用メカニズム：酸化窒素合成に対する作用。プロシーディング・ナショナル・アカデミー・サイエンス、USA、1996；第93巻、第14014-9頁。

【0060】

2. I. アライ、S. コンノ、K. オオタニ、S. キクチ、K. オルマーカー。サイクロスポリンAは脊椎神経根に対する髄核の毒性作用を阻止する。原稿。

【0061】

3. I. アライ、G. P. マオ、K. オータニ、S. コンノ、S. キクチ、K. オルマーカー。インドメタシンは隣接神経根における髄核関連作用を阻止する。原稿。

【0062】

4. R. A. バウムガルトナー、V. A. デラモ、M. A. ビーベン。免疫細胞ラインにおけるサイトキンの合成および放出に関する構成的かつ誘発性メカニズム。ジャーナル・イミュノロジー、1996；第157巻、第4087-93頁。

【0063】

5. A. ビダニ、T. A. ヘミング。肺胞マクロファージにおける細胞質pH調整および刺激誘発作用剤機能に対するリドカインの作用。ラング、1997；第175巻、第349-61頁。

【0064】

6. R. A. ブラック、C. T. ラウチ、C. J. コズロスキー、J. J. ペスコン、J. L. スラック、M. F. ウォルフソン、B. J. カストナー、K. L. ストッキング、P. レディー、S. スリニバサン、N. ネルソン、N. ボイアニ、K. A. スクーレー、M. ゲルハルト、R. ディビス、J. N. フィットナー、R. S. ジョンソン、R. J. パクストン、C. J. マーチ、D. P.

セレッチ。細胞から腫瘍壊死因子 α を放出させるメタロプロテナーゼ・ディスインテグリン。ネイチャー、1997；第385巻、第729-33頁。

【0065】

7. R. M. ブルッセ、R. ダンツァー、K. W. ケリー。インターロイキン-1はマウスにおける腫瘍壊死因子 α の挙動作用を媒介するが代謝作用を媒介しない。ヨーロッパ・ジャーナル・ファーマコロジー、1991；第209巻、第281-3頁。

【0066】

8. R. ブラットサンド、M. リンデン。グルココルチコイドによるサイトキン調整；細胞研究におけるメカニズムおよび作用。アリメント・ファーマコロジカル・セラピー、1996；第10巻、第81-90頁。

【0067】

9. G. ビレッド、K. オータニ、B. ライデビック、K. オルマーカー。脊椎神経根に対する髄核の表皮投与によるエンドニューラル血管浸透性誘発の急性増加。原稿。

【0068】

10. C. C. チャオ、S. ヒュー、L. エールリッヒ、P. K. ピーターソン。インターロイキン-1および腫瘍壊死因子 α は神経毒性を相乗的に媒介する：酸化窒素およびN-メチル-D-アスパルテートリセプタの関与。ブレイン・ビヘビヤ・イミュノロジー、1995；第9巻、第355-65頁。

【0069】

11. J. ドーソン、U. ヒュルテンバッハ、A. マッケンジー。サイクロスポリンAはT-細胞独立メカニズムによりインターロイキン-1 β および腫瘍壊死因子 α の生体内生産を阻止するがインターロイキン-6を阻止しない。サイトキン、1996；第8巻、第882-8頁。

【0070】

12. J. A. デレオ、R. W. コルバム、A. J. リックマン。モノニューロパシーの2種の動物モデルにおけるサイトキンおよび成長因子免疫組織化学的脊椎プロファイル。ブレイン・リサーチ、1997；第759巻、第50-7頁

。

【0071】

13. R. A. ガジエント、K. C. クロン、U. オッテン。インタロイキン- 1β および腫瘍壊死因子- α は培養ラット星状細胞からの神経成長因子 (NGF) 放出を相乗的に刺激する。ニューロサイエンス・レター、1990；第117巻、第335-40頁。

【0072】

14. R. ガルシアービクナ、F. ジアズーゴンザレス、I. ゴンザレスーアルバロ、M. A. デルポゾ、F. モイリネド、C. カバナス、R. ゴンザレスーアモロ、F. サンチェズーマドリド。オキシカム族からの非ステロイド抗炎症性薬物による白血球付着リセプタにおけるサイトキン誘発変化の予防。アルチチス・リウマチズム、1997；第40巻、第143-53頁。

【0073】

15. A. J. ギアリング、P. ベケット、M. クリストドウロウ、M. チャーチル、J. クレメンツ、A. H. ダビッドソン、A. H. デュルムモンド、W. A. ガロウェイ、R. ギルバート、J. L. ゴードン等。メタロプロテナーゼによる腫瘍壊死因子- α 先駆体の処理。ネイチャー、1994；第370巻、第55-7頁。

【0074】

16. E. J. ガゼレ、M. J. バンダ、D. レパート。免疫におけるマトリックス・メタロプロテナーゼ。ジャーナル・イミュノロジー、1996；第156巻、第14頁。

【0075】

17. E. ゴンザレス、C. デラクルズ、R. デニコラス、J. エギロ、G. ヘレロービューモント。骨化症を有する患者の血液細胞によるサイトキンおよび他の炎症性媒介物の生産に対する非ステロイド抗炎症性薬物の長期作用。エイジェンツ・アクションス、1994；第41巻、第171-8頁。

【0076】

18. H. P. ハルツンク、S. ユンク、G. ストール、J. チーラセク、

B. シュミット、J. J. アルチェロス、K. V. トイカ。CNSおよびPNSの脱髄障害における炎症性媒介物。ジャーナル・ニューロイミュノロジー、1992；第40巻、第197-210頁。

【0077】

19. A. ハットリ、S. イワサルト、K. ムラセ、M. ツジモト、M. サトー、K. ハヤシ、M. コーノ。腫瘍壊死因子は、繊維芽細胞における神経成長因子の生産を刺激する際にインタロイキン-1およびインタフェロン- γ に対し顕著に相乗性である。FEBSレターズ、1994；第340巻、第177-80頁。

【0078】

20. J. H. ハーマン、W. G. ソウダー、E. V. ヘス。人工擬似膜誘発骨吸収の非ステロイド抗炎症性薬物調整、ジャーナル・リウマトロジー、1994；第21巻、第338-43頁。

【0079】

21. S. イワモト、K. タケダ、インビトロにおけるTNFの可能な細胞毒性メカニズム。ハム・セル、1990；第3巻、第107-12頁。

【0080】

22. K. M. ジュルド、C. J. ステフェンス、M. M. ブラック、B. J. ハント。皮膚脈管炎における内皮細胞活性化。クリニカル・エキスペリメンタル・ダーマトロジー、1996；第21巻、第28-32頁。

【0081】

23. M. カワカミ、T. タマキ、J. N. ワインシュタイン、H. ハシズメ、H. ニシ、S. T. メラー。椎間板の同種移植片により発生する疼痛関連挙動ラットにおける病理メカニズム。スパイン、1996；第21巻、第2101-7頁。

【0082】

24. S. カヤマ、S. コンノ、K. オルマカー、S. ヤブキ、S. キクチ。環状フィブロシスの切除は神経根の形態学的、血管的および機能的変化を誘発する、実験研究。スパイン、1996；第21巻、第2539-43頁。

【0083】

25. S. カヤマ、K. オルマーカー、K. ラルソン、E. ショルグレンー
ジャンソン、A. リンダール、B. ライデビック。培養された自家髄核細胞は脊
椎神経根における構造的および機能的変化を誘発する。スパイン、1998；第
23巻、第90頁、第2155-58頁。

【0084】

26. M. クロップエンブルグ、B. M. クロップエンブルグ、H. H. デルー
ジーディユク、A. M. ミルテンブルグ、M. R. ダハ、F. C. ブリードベル
ド、B. A. ディージマンス、C. フェルベイジ。テトラサイクリン誘導ミノサ
イクリンは単細胞およびTリンパ球によるサイトキン生産に差別的に作用する。
アンチミクロビアル・エージェンツ・ケモセラピー、1996；第40巻、第9
34-40頁。

【0085】

27. M. クロップエンブルグ、C. L. フェルベイジ、A. M. ミルテンブ
ルグ、A. J. フェルボエーベン、M. R. ダハ、B. A. ディジクマンス、F
. C. ブリーベルド。T細胞活性化に対するテトラサイクリンの影響。クリニカ
ル・エクスペリメンタル・イミュノロジー、1995；第102巻、第635-
41頁。

【0086】

28. I. B. ラムスター、J. R. プルマン、R. S. セレンチ、J. T
. グルビック。間隙流体における β -グルクロニダーゼおよびインタロイキン-
1 β に対するテトラサイクリン繊維療法的作用。ジャーナル・クリニカル・ペリ
オドントロジー、1996；第23巻、第816-22頁。

【0087】

29. P. P. リベルスキー、R. ヤナギハラ、V. ネルルカール、D. C
. ガイドウセク。腫瘍壊死因子- α (TNF- α) により眼神経にて誘発された
病巣の更なる超構造的研究：実験的クロイツフェルドーヤコブ病との比較。アク
タ・ニューロバイオリジカル・エクスペリメント (ワルスズ)、1994；第5
4巻、第209-18頁。

【0088】

30. X. H. リン、Y. カシマ、M. カーン、K. B. ヘラー、X. Z. グー、A. A. サドン。AIDS患者からの眼神経におけるTNF- α の免疫組織化学的研究。カレント・アイ・リサーチ、1997；第16巻、第1064-8頁。

【0089】

31. M. C. マジカン、A. A. サドン、N. S. ラオ、P. U. デュゲル、W. N. テンフラ、P. S. ギル。ウサギにおける腫瘍壊死因子- α (TNF- α) 誘発眼神経病。ニューロロジカル・リサーチ、1996；第18巻、第176-84頁。

【0090】

32. A. マツモリ、K. オノ、R. ニシオ、Y. ノセ、S. ササヤマ。アミオダロンは、ヒト単核細胞による腫瘍壊死因子- α の生産を抑制する：心臓欠陥におけるその作用の可能なメカニズム。サーキュレーション、1997；第9巻、第1386-9頁。

【0091】

33. S. ミラノ、F. アルコレオ、P. ダゴスチノ、E. チラリ。テトラサイクリンの腹腔内注射はマウスを致死性エンドトキセミアから保護し、各種の器官における誘発性酸化窒素シンセターゼ並びに血液におけるサイトキンおよびナイトレート分泌を下方調整する。アンチマイクロバイオリジカル・エイジェンツ・ケモセラピー、1997；第41巻、第117-21頁。

【0092】

34. P. ナウロス、D. ハンドレー、G. マツエダ、R. デワール、H. ゲルラッハ、D. ブローム、D. ステム。メトAフィブ्रोサルコーマにおける腫瘍壊死因子/カテキン誘発血管内フィブリン形成。ジャーナル・エクスperimental・メソッド、1988；第168巻、第637-47頁。

【0093】

35. T. オカ、Y. ワクガワ、M. ホソイ、K. オカ、T. ホリ。腫瘍壊死因子- α の脳内血管注射はラットにおける熱ハイパーアルゲシアを誘発する。

ニューロイミュノモジュレーション、1996；第3巻、第135-40頁。

【0094】

36. K. オルマーカー、J. ブロムキスト、J. ストロムベルグ、U. ナンマルク、P. トムセン、B. ライデビック。髄核の炎症発生特性。スパイン、1995；第20巻、第665-9頁。

【0095】

37. K. オルマーカー、H. ブリスビー、S. ヤブキ、C. ノルドボルグ、B. ライデビック。神経根構造および機能に対する正常、凍結およびヒアルウロニダーゼ消化の髄核の作用。スパイン、1997；第22巻、第4715頁；ディスカッション476。

【0096】

38. K. オルマーカー、G. ビロド、M. コムフィヨルド、C. ノルドボルグ、B. ライデビック。髄核誘発神経根障害に対するメチルプレドニゾロンの作用。スパイン、1994；第19巻、第1803-8頁。

【0097】

39. K. オルマーカー、M. イワブチ、K. ラルソン、B. ライデビック。神経根伝達速度に対するインビトロ変性髄核の作用。原稿。

【0098】

40. K. オルマーカー、R. R. マイヤース。座骨痛神経の病理学；ヘルニア化髄核の役割および脊椎神経根とDRGとの変形。1998；第78巻、第9-105頁。

【0099】

41. K. オルマーカー、C. ノルドボルグ、K. ラルソン、B. ライデビック。自家髄核により誘発される脊椎神経根における超構造的変化。スパイン、1996；第21巻、第411-4頁。

【0100】

42. K. オルマーカー、B. ライデビック、C. ノルドボルグ。自家髄核はブタ馬尾神経根における神経生理学および組織学的変化を誘発する [コメント参照]。スパイン、1993；第18巻、第1425-32頁。

【0101】

43. K. オータニ、I. アライ、G. P. マオ、S. コンノ、K. オルマーカー、S. キクチ。髄核誘発神経根障害、血流と神経伝達速度との関係。原稿。

【0102】

44. K. オータニ、G. P. マオ、I. アライ、S. コンノ、K. オルマーカー、S. キクチ。神経根における血管浸透性における髄核誘発増加。原稿。

【0103】

45. M. S. ペトロビッチ、H. Y. スー、X. グー、P. デュガル、K. B. ヘラー、A. A. サドン。ウサギ眼神経におけるTNF- α 媒介軸索変性のペントキシフィリン抑圧。ニューロロジカル・リサーチ、1997；第19巻、第551-4頁。

【0104】

46. W. J. ピッチラー、M. ザンニ、S. フォングレイエルズ、B. シュナイダー、D. マウリーヘウベグ、T. ベンドランド。ヒト薬物特異性T細胞クローンによる高IL-5産生。インターナショナル・アーカイブ・アレルギー・免疫ロジー、1997；第113巻、第177-80頁。

【0105】

47. E. J. レッドホード、S. M. ホール、K. J. スミス。腫瘍壊死因子の神経内注射により誘発される血管変化および脱髄化。ブレイン、1995；第118巻、第869-78頁。

【0106】

48. S. ロバッチェーガレア、J. M. ブルノー、H. ロベ、V. モランド、C. カプデビラ、N. バートナーガー、S. チョウアイブ、S. ローマンローマン。腫瘍壊死因子- α 変換活性の部分精製および特性化。ヨーロッパアン・ジャーナル・免疫ロジー、1997；第27巻、第1275-82頁。

【0107】

49. M. S. ローゼンダール、S. C. コー、D. L. ロング、M. T. ブルアー、B. ローゼンツバイク、E. ヘドル、L. アンダーソン、S. M. パ

イル、J. モレランド、M. A. マイヤース、T. コーノ、D. リオンス、H. S. リッヒェンスタイン。亜鉛メタロプロテアーゼのADAM族からのプロ腫瘍壊死因子- α プロセス酵素の同定および特性化。ジャーナル・バイオロジカル・ケミストリー、1997；第270巻、第24588-93頁。

【0108】

50. G. セド、M. ホンテバイリーヨスコビッツ。マクロファージ活性化により誘発される神経病巣。リサーチ・イミュノロジー、1992；第143巻、第589-99頁。

【0109】

51. K. W. セーナジ、C. S. レイン。腫瘍壊死因子は、インビトロにおけるミエリンおよびオリゴデントロサイトの損傷を媒介する。アニュアル・ニューロロジー、1988；第23巻、第339-46頁。

【0110】

52. L. サピラ、Y. ホウリ、V. バラク、A. ハラビ、W. A. ソスコイン、A. スタブホルツ。歯周病菌からのセメント抽出物に対するヒト単核反応：テトラサイクリンでの状態調節の作用。ジャーナル・ペリオドントロジー、1996；第67巻、第682-7頁。

【0111】

53. L. シャピラ、Y. ホウリ、V. バラク、W. A. ソスコルネ、A. ハラビ、A. スタブホルツ。テトラサイクリンは、インビボにおけるポルヒロモナス・ギンギバリス・リポ多糖類誘発病巣およびインビトロにおけるTNF- α プロセッシングを抑制する。ジャーナル・ペリオドンタル・リサーチ、1997；第32巻、第183-8頁。

【0112】

54. M. K. シャリエフ、D. A. イングラム、M. スワッシュ。循環腫瘍壊死因子- α は、ギレイン-バーレ症候群における電気診断異常に相関する。アニュアル・ニューロロジー、1997；第42巻、第68-73頁。

【0113】

55. C. S. スミス、G. オルテガ、L. パカー、W. T. シアラー。サ

イクロスポリンAはヒトBリンパ球における腫瘍壊死因子- α の誘発を阻止する。バイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーション、1994；第204巻、第383-90頁。

【0114】

56. C. ソヌナー、C. シュミット、A. ジョージ、K. V. トイカ。メタロプロテナーゼ抑制剤は、実験的ニューロパシーとのマウスにおける疼痛関連挙動を減少させる。ニューロサイエンス・レターズ、1997；第237巻、第45-8頁。

【0115】

57. L. S. ソルキン、W. H. キシアオ、R. ワグナー、R. R. マイヤース。腫瘍壊死因子- α は、心外性一次アフレント繊維における異所活性を誘発する。ニューロサイエンス、1997；第81巻、第255-62頁。

【0116】

58. J. スタインマイヤー、S. ダウフェルト、Y. O. タイオ。インターロイキン-1処理関節軟骨からのプロテオグリカナーゼに対するテトラサイクリンの薬理作用。バイオケミカル・ファーマコロジー、1998；第55巻、第93-100頁。

【0117】

59. G. ストール、S. ユング、S. ヤンダー、P. バンデルマイデ、H. P. ハルツンク。ラット末梢神経系の免疫媒介脱髄化およびワレリヤン変性における腫瘍壊死因子- α 。ニューロイミュノロジー、1993；第45巻、第175-82頁。

【0118】

60. Y. タカオ、K. ミカワ、K. ニシナ、N. マエカワ、H. オバラ。リドカインはウサギにおける高酸素肺障害を減衰させる。アクタ・アネスセシオル・スカジナビア、1996；第40巻、第318-25頁。

【0119】

61. K. H. テオ、C. A. ブラッドレー、J. ガルト、H. バロウス。温心臓手術後のサイトキン媒介血管拡張のステロイド抑制。サーキョレーション

、1995；第92巻、第11347-53頁。

【0120】

62. T. ツカモト、M. イシカワ、T. ヤマモト。インビトロにおけるミエリン生成に対するTNF- α の抑圧制作用。アクタ・ニューロロジー・スキャンジナビア、1995；第91巻、第71-5頁。

【0121】

63. T. バンデルポール、P. M. ヤンセン、K. J. バンジ、M. Br. ウェルボーン、I. デヨング、C. E. ハック、H. レッチャー、W. レスラウワー、S. F. ラウリー、L. L. モイダウアー。腫瘍壊死因子- α は、p55リセプタに対する作用を介し風船における凝集およびフィブリノリシスの活性化を誘発する。ブラッド、1996；第88巻、第922-7頁。

【0122】

64. H. ビラロヤ、K. ビオーロ、A. ベンヤウンスーチェノウフィ、N. バウマン。ルイスラットにおけるミエリン誘発の実験的アレルギーエンファロミエリチス；眼神経および脊椎コードのグリア細胞およびニューロファジにおける脳脊髄液免疫組織化学発現の血清における腫瘍壊死因子- α レベル。ジャーナル・ニューロイミュノロジー、1996；第64巻、第55-61頁。

【0123】

65. R. ワグナー、R. R. マイヤース。シュワン細胞は腫瘍壊死因子- α を産生する：障害された非障害神経における発現。ニューロサイエンス、1996；第73巻、第625-9頁。

【0124】

66. R. ワグナー、R. R. マイヤース。TNF- α の神経内膜注射は神経病疼痛挙動をもたらす。ニューロレポート、1996；第7巻、第2897-901頁。

【0125】

67. S. ワサキ、I. サカイダ、K. ウチダ、T. キイヌラ、K. カヨノ、K. オキタ。ラットにおける実験誘発急性肝臓障害に対するサイクロスポリンAの保護作用。リバー、1997；第17巻、第107-14頁。

【0126】

68. B. K. ウェルシル、G. T. フルタ、J. A. ラビグネ、A. R. チョウドフリー、Z. S. ワング、S. J. ガリ。デキサメタゾン・サイクロスポリンAは、多重メカニズムによるマスト細胞-白血球サイトキンカスケードを抑圧する。インターナショナル・アーカイブ・アレルギー・免疫ロジー、1995；第107巻、第323-4頁。

【0127】

69. S. ヤブキ、Y. カワグチ、K. オルマーター、B. ライデビック。髄核誘発神経根障害に対するリドカインの作用。スパイン、1998；第23巻、第2383-89頁。

【0128】

70. J. ズー、X. F. バイ、E. ミックス、H. リンク。末梢神経系におけるサイトキンジコトミーは実験的アレルギー神経炎の出現に影響を与える： $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、 $IL-10$ 、 $IL-12$ 、 $TNF-\alpha$ 、 $TNF-\beta$ およびサイトリズムのためのMRNA発現のダイナミックス。クリニカル・免疫ノロジカル・免疫ノパソロジー、1997；第84巻、第85-94頁。

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年12月22日(2000.12.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ーメチルプレニゾロンを除くメタロプロテナーゼ抑制剤、
ー化学改質テトラサイクリンを含めテトラサイクリン、
ーキノロン、
ーコルチコステロイド、
ータリドマイド、
ーラザロイド、
ーペントキシフィリン、
ーヒドロキサミン酸誘導体、
ー炭素環式酸、
ーナプトピラン、
ー可溶性サイトキンリセプタ、
ーTNF- α に対するモノクローナル抗体、
ーアムリノン、
ーピモベンダン、
ーベスナリノン、
ーホスホジエステラーゼIII抑制剤、
ーラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体、並びに
ーメラトニン
よりなる群から選択される塩基またはその付加塩の形態におけるTNF- α 抑制剤の、脊髄盤TNF- α を抑制することによるTNF- α の放出または存在によって停止されるTNF- α および化合物の放出によって生ずる神経根障害として

の脊髄障害を処置する医薬組成物の作成における使用。

【請求項2】 脊髄盤TNF- α を抑制することによるTNF- α の放出または存在により停止されるTNF- α および化合物の放出によって生ずる神経根障害としての脊髄障害を処置する医薬組成物の作成における、可溶性サイトキンリセプタの形態におけるTNF- α 抑制剤の使用。

【請求項3】 TNF- α 抑制剤が可溶性サイトキンリセプタ・エタネルセプトである請求項1または2に記載の使用。

【請求項4】 脊髄盤TNF- α を抑制することによるTNF- α の放出または存在によって停止されるTNF- α および化合物の放出によって生ずる神経根障害としての脊髄障害を処置する医薬組成物を作成する際の、TNF- α に対するモノクローナル抗体としてのTNF- α 抑制剤の使用。

【請求項5】 TNF- α 抑制剤がモノクローナル抗体インフリキシマブである請求項1または4に記載の使用。

【請求項6】 TNF- α 抑制剤がテトラサイクリン、ドキシサイクリン、リメサイクリン、オキシテトラサイクリン、ミノサイクリンおよび化学改質テトラサイクリン・デジメチルアミノテトラサイクリンよりなる群から選択される塩基またはその付加塩の形態における請求項1に記載の使用。

【請求項7】 TNF- α 抑制剤がドキシサイクリンである請求項6に記載の使用。

【請求項8】 TNF- α 抑制剤がヒドロキサミン酸化合物、炭素環式酸および誘導体、タリドマイド、ラザロイド、ペントキシフィリン、ナプトピラン、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼIII抑制剤、メラトニンから選択される塩基またはその付加塩の形態における請求項1に記載の使用。

【請求項9】 TNF- α 抑制剤がノルフロキサシン、オフロキサシン、サイプロフロキサシン、ガチフロキサシン、ペフロキサシン、ロメフロキサシンおよびテマフロキサシンから選択される塩基またはその付加塩の形態における請求項1に記載の使用。

【請求項10】 TNF- α 抑制剤が塩基または付加塩の形態におけるメタ

ロプロテナーゼ抑制剤である請求項1に記載の使用。

【請求項11】 脊髄盤TNF- α を抑制することによるTNF- α の放出または存在によって停止されるTNF- α および化合物の放出によって生ずる神経根障害としての脊髄障害を処置する医薬組成物を作成する際の、TNF- α （たとえばインターフェロン- γ 、インターロイキン-1および酸化窒素（NO））の放出により停止した化合物を抑制する物質の使用。

【請求項12】 前記神経根障害が盤ヘルニア化により誘発される請求項1～11のいずれか一項に記載の使用。

【請求項13】 前記神経根障害が髄核誘発される請求項1～11のいずれか一項に記載の使用。

【請求項14】 前記神経根障害が坐骨神経痛である請求項12または13に記載の使用。

【請求項15】 医薬上有効量の可溶性サイトキンリセプタを含む、神経根障害を処置するための医薬組成物。

【請求項16】 前記可溶性サイトキンリセプタがエタネルセプトである請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】 医薬上有効量のTNF- α に選択性のモノクローナル抗体を含む、神経根障害を処置するための医薬組成物。

【請求項18】 前記モノクローナル抗体がインフリキシマブである請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】 神経伝導速度の髄核誘発低下を部分阻止する方法において、阻止有効量のTNF- α に選択性のモノクローナル抗体を投与することを特徴とする髄核誘発低下の部分阻止方法。

【請求項20】 前記モノクローナル抗体がインフリキシマブである請求項19に記載の方法。

【請求項21】 人間を含む哺乳動物にてTNF- α の放出により生じた神経根障害としての骨髄障害の処置方法において、
ーメチルプレニゾロンを除くメタロプロテナーゼ抑制剤、
ー化学改質テトラサイクリンを含めテトラサイクリン、

ーキノロン、
 ーコルチコステロイド、
 ータリドマイド、
 ーラザロイド、
 ーペントキシフィリン、
 ーヒドロキサミン酸誘導体、
 ー炭素環式酸、
 ーナプトピラン、
 ー可溶性サイトキンリセプタ、
 ーTNF- α に対するモノクローナル抗体、
 ーアムリノン、
 ーピモベンダン、
 ーベスナリノン、
 ーホスホジエステラーゼIII抑制剤、
 ーラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体、並びに
 ーメラトニン

よりなる群から選択される塩基またはその付加塩としての医薬上有効量のTNF- α 抑制剤を投与することを特徴とする骨髄障害の処置方法。

【請求項22】 人間を含む哺乳動物にてTNF- α の放出により生じた神経根障害としての骨髄障害の処置方法において、医薬上有効量の可溶性サイトキンリセプタの形態におけるTNF- α 抑制剤を投与することを特徴とする骨髄障害の処置方法。

【請求項23】 前記TNF- α 抑制剤が可溶性サイトキンリセプタ・エタネルセプトである請求項21または22に記載の方法。

【請求項24】 人間を含む哺乳動物にてTNF- α の放出により生じた神経根障害としての骨髄障害の処置方法において、医薬上有効量のTNF- α に対するモノクローナル抗体としてのTNF- α 抑制剤を投与することを特徴とする骨髄障害の処置方法。

【請求項25】 前記TNF- α 抑制剤がモノクローナル抗体インフリキシ

マップである請求項21または24に記載の方法。

【請求項26】 TNF- α 抑制剤がテトラサイクリン、ドキシサイクリン、リメサイクリン、オキシテトラサイクリン、ミノサイクリンおよび化学改質テトラサイクリン・デジメチルアミノテトラサイクリンよりなる群から選択される塩基または付加塩の形態における請求項21に記載の方法。

【請求項27】 TNF- α 抑制剤がドキシサイクリンである請求項26に記載の方法。

【請求項28】 TNF- α 抑制剤がヒドロキサミン酸化合物、炭素環式酸および誘導体、タリドマイド、ラザロイド、ペントキシフィリン、ナプトピラン、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼIII抑制剤、メラトニンから選択される塩基または付加塩の形態における請求項21に記載の方法。

【請求項29】 TNF- α 抑制剤がノルフロキサシン、オフロキサシン、サイプロフロキサシン、ガチフロキサシン、ペフロキサシン、ロメフロキサシンおよびテマフロキサシンの塩基または付加塩の形態から選択される請求項21に記載の方法。

【請求項30】 TNF- α 抑制剤が塩基または付加塩の形態におけるメタロプロテナーゼ抑制剤である請求項21に記載の方法。

【請求項31】 人間を含む哺乳動物にてTNF- α の放出または存在により停止したTNF- α および化合物の放出によって生じた神経根障害としての骨髄障害の処置方法において、TNF- α （たとえばインターフェロン- γ 、インターロイキン-1および酸化窒素（NO））の塩基または付加塩の形態における放出により停止した化合物を抑制する物質の医薬上有効量を投与することを特徴とする骨髄障害の処置方法。

【請求項32】 前記神経根障害が盤ヘルニア化により誘発される請求項21に記載の方法。

【請求項33】 前記神経根障害が髄核誘発される請求項21に記載の方法。

【請求項34】 前記神経根障害が坐骨神経痛である請求項21に記載の方

法。

【国際調査報告】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 99/01671

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 31/65, A61K 31/56, A61K 31/33, A61K 31/16, A61K 31/19, A61P 25/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ¹	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages ²	Relevant to claim No.
X	STN International, File MEDLINE, MEDLINE accession no. 97218877, Document no. 97218877, Schlumpf U et al: "Acute lumbar disk displacement with nerve root compression. Indications for peridural steroid injection."; SCHWEIZERISCHE RUNDSCHAU FÜR MEDIZIN PRAXIS, (1997 Feb 18) 86 (8) 292-5 --	1,6-8
X	STN International, File MEDLINE, MEDLINE accession no. 76231109, Document no. 76231109, Schenk S et al: "Intrathecal cortison injection in lumbar disc problems"; ARCHIV FÜR ORTHOPÄDISCHE UND UNFALL-CHIRURGIE, (1976 Jun 18) 85 (1) 21-31 --	1,6-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
¹ Special categories of cited documents: ^A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance ^E earlier document but published on or after the international filing date ^L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified) ^O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means ^P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ^T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention ^X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ^Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art ^{&} document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 January 2000		29 -01- 2000
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. + 46 8 666 02 86		Authorized officer Solveig Gustavsson/ELY Telephone No. + 46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 99/01671

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, File EMBASE, EMBASE accession no. 97339851, Document no. 1997339851, Kraemer J. et al: "Lumbar epidural perineural injection: A new technique"; European Spine Journal, (1997) 6/5 (357-361) --	1,6-8
X	STN International, File MEDLINE, MEDLINE accession no. 95064276, Document no. 95064276, Olmarker K. et al: "Effects of methylprednisolone on nucleus pulposus-induced nerve root injury"; SPINE (1994 Aug 15) 19 (16) 1803-8 --	1,6-8
X	STN International, File MEDLINE, MEDLINE accession no. 96310878, Document no. 96310878, Pennica, D. et al: "Cardiotrophin-1, a cytokine present in embryonic muscle, supports long-term survival of spinal motoneurons"; NEURON, (1996 Jul) 17 (1) 63-74 --	1,7-8
X	STN International, File MEDLINE, MEDLINE accession no. 1998068711, Document no. 98068711, Sommer C. et al: "A metalloprotease-inhibitor reduces pain associated behavior in mice with experimental neuropathy"; NEUROSCIENCE LETTERS, (1997 Nov 14) 237 (1) 45-8 --	1,4,6-8
X	STN International, File MEDLINE, MEDLINE accession no. 1998173500, Document no. 98173500, Sommer C. et al: "The effect of thalidomide treatment on vascular pathology and hyperalgesia caused by chronic constriction injury of rat nerve"; PAIN, (1998 Jan) 74 (1) 83-91 --	1,4,6-8
P,X	STN International, File MEDLINE, MEDLINE accession no. 1999071916, Document no. 99071916, Olmarker K. et al: "Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury"; SPINE, (1998 Dec 1) 23 (23) 2538-44 -- -----	1-3,6-8

Form PCT/ISA(210) (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE99/01671

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See extra sheet.
2. ☒ Claims Nos.: 1 and 7-8
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
It is not clear from the wording of the claims, what is excluded from or included in the claimed invention.

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE99/01671

Claim 8 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/ Rule. 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound(s)/composition(s).

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コード (参考)
A 6 1 K 39/395		A 6 1 K 39/395	M 4 C 0 8 5
A 6 1 P 25/02		A 6 1 P 25/02	4 C 0 8 6
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
// C 0 7 D 213/22		C 0 7 D 213/22	
215/22		215/22	
401/04		401/04	
473/06		473/06	
491/107		491/107	
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, C R, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, K Z, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, S L, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW			
Fターム(参考)	4C031 EA18		
	4C050 AA02 AAO7 BB07 CC07 CC18		
	EE01 FFO3 GG03 HH04		
	4C055 AA01 BAO2 BA42 CA03 CA25		
	CA52 EAO1		
	4C063 AA01 BBO1 CC28 DD26 EE01		
	4C084 AA17 NA14 ZA21 ZC02		
	4C085 AA14 BB17 EE01		
	4C086 AA01 AAO2 BC17 BC41 CB07		
	DA29 GAO6 GAO8 GA12 NA14		
	ZA20 ZC02		